

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



| | | | |
|---|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 37/02, 47/14, 9/20, 9/48 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/23733 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Oktober 1994 (27.10.94) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01228 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1994 (20.04.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 12 728.2 20. April 1993 (20.04.93) DE P 44 12 201.2 8. April 1994 (08.04.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO. [DE/DE]; Mittelstrasse 18, D-88471 Laupheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FLECK, Monika [DE/DE]; Finkenweg 3, D-88471 Laupheim (DE). NEUER, Klaus [DE/DE]; Gartenstrasse 5, D-88477 Schwendi (DE). WALCH, Hatto [DE/DE]; Weißdorn Weg 10, D-88471 Laupheim (DE). (74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse 16, D- 81677 München (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: CA, CZ, FI, HU, JP, NO, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (54) Title: NEW CYCLOSPORINE-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION (54) Bezeichnung: NEUE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ZUR ORALEN VERABREICHUNG ENTHALTEND CY- CLOSPORIN (57) Abstract <p>New cyclosporine-containing, oral administration pharmaceutical compositions are easy to produce and have a good bioavailability. Besides cyclosporine as active substance, these compositions contain an alkylene polyether or polyester, and may optionally contain an alkylene polyol, an alkylene glycol, a polyalkylene glycol, an alkyl diether or partial ether of a low molecular mono- or polyoxyalkane diol and/or a vegetable oil or its hydrogenated or hydrolysed product.</p> <p>(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft neue cyclosporinhaltige orale pharmazeutische Zubereitungen. Die neuen pharmazeutischen Zubereitungen sind einfacher herzustellen und verfügen über eine gute Bioverfügbarkeit. Die Zubereitungen enthalten neben dem Wirkstoff Cyclosporin einen Alkylpolyether oder -ester. Fakultativ kann ein Alkylpolyol, ein Alkylenglykol, ein Polyalkylenglykol, ein Alkyldi- oder Teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiol und/oder ein pflanzliches Öl oder dessen hydriertes oder hydrolysiertes Produkt enthalten sein.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

I
Beschreibung

Neue pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Verabreichung enthaltend Cyclosporin

Die Erfindung betrifft neue pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung enthaltend Cyclosporin als Wirkstoff.

Cyclosporine sind eine Klasse von Peptiden, die insbesondere als Immunsuppressiva verwendet werden. Darüber hinaus ist bekannt, daß Cyclosporine eine entzündungshemmende und antiparasitäre Wirkung aufweisen. Der Einsatz der Cyclosporine ist daher nicht nur auf Immunsuppressiva beschränkt, sondern betrifft alle entzündlichen Erkrankungen einschließlich verschiedener Autoimmunerkrankungen sowie weitere entzündliche Zustände, insbesondere entzündliche Zustände in denen Autoimmunprozesse eine Rolle spielen. Zu den vorgenannten entzündlichen Zuständen zählen insbesondere auch die arthritischen Erkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis sowie rheumatische Erkrankungen. Als antiparasitäres Mittel können Cyclosporine z. B. zur Behandlung von Protozoeninfektionen wie z. B. Malaria eingesetzt werden.

Cyclosporine sind stark hydrophobe Substanzen, mit der Folge, daß es schwierig ist, sie einfach zu pharmazeutischen Zubereitungen zu verarbeiten, die weiterhin eine ausreichende Bioverfügbarkeit gewährleisten. Der letztere Aspekt ist insbesondere im Hinblick darauf wichtig, weil die Cyclosporine nephrotoxische Nebenwirkungen von wesentlicher Bedeutung besitzen. Bislang vorgeschlagene cyclosporinhaltige pharmazeutische Zubereitungen basieren auf der Verwendung eines Alkohols und/oder Ölen oder ähnlichen Vehikeln in Verbindung mit einem oberflächenaktiven Mittel. Derartige Zubereitungen sind z. B. aus der DE-OS 29 07 460 bekannt. Die Verwendung derartiger flüssiger Zusammensetzungen ist jedoch von einer Reihe von Nachteilen und Schwierigkeiten begleitet. Die Verwendung von Ölen oder damit vergleichbaren Trägerstoffen auf Ölbasis führt insbesondere bei längerer Anwendungszeit im Rahmen einer Langzeittherapie zu Geschmacksbeeinträchtigungen. Da zur Lösung des Wirkstoffs ein hoher Alkoholanteil erforderlich ist, bedingt dies, daß zudem dem Patienten permanent Alkohol zugeführt wird und bei Verdampfen des Alkohols im Rahmen eines längeren Gebrauchs fällt der Wirkstoff aus. Auch der Versuch, derartige Zubereitungen in form von Weichgelatine kapseln anzubieten, führte aufgrund des damit verbundenen erhöhten Aufwandes zu keiner zufriedenstellenden Lösung.

Die DE-OS 40 03 844 schlägt ein Zubereitungssystem vor, das neben dem Wirkstoff einen Fettsäuresaccharidmonoester und ein Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthält, mit dem es möglich sein soll, feste, halbfeste und flüssige Zubereitungen mit einem Gehalt an Cyclosporin in ausreichend hoher Konzentration zur Verfügung zu stellen, daß damit eine bequeme orale Verabreichung möglich ist und eine verbesserte Wirksamkeit zum Beispiel in bezug auf die Bioverfügbarkeitseigenschaften erreicht wird. Demnach enthalten diese Verabreichungsformen neben dem Wirkstoff mindestens zwei weitere Komponenten.

Die Anmelderin hat nun überraschenderweise ein Zubereitungssystem für die orale Verabreichung gefunden, mit dem es möglich ist, eine cyclosporinhaltige pharmazeutische Zubereitung für die orale Verabreichung zur Verfügung zu stellen, die neben dem Wirkstoff Cyclosporin lediglich eine Trägerkomponente enthält. Diese Komponente ist ein Alkylenpolyether oder -ester oder eine beliebige Mischung davon, worin das Trägersystem einen HLB-Wert von mindestens 10 aufweisen muß. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen ergeben eine Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, der mindestens mit den besten bekannten cyclosporinhaltigen Zubereitungen vergleichbar ist.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen sind bei vergleichbar guter Bioverfügbarkeit wirtschaftlicher herzustellen, vermeiden geschmacksbeeinträchtigende Zusätze sowie den nachteiligen Alkoholgehalt und führen darüber hinaus zu einer verbesserten Patientencompliance in dem Sinne, daß die einzunehmende Zubereitungsform bei gleicher Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu bekannten Zubereitungen im Gesamtgewicht reduziert ist.

Die Erfindung betrifft demnach pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Verabreichung, die Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und wie folgt zusammengesetzt sind:

- a) ein Cyclosporin als Wirkstoff,
- b) ein Alkylenpolyether oder -ester als Trägerstoff oder eine beliebige Mischung davon, wobei der HLB-Wert mindestens 10 ist.

Fakultativ können die erfindungsgemäßen Zubereitungen als weitere Komponente (c) ein Alkylenpolyol, ein Alkylenglykol, ein Polyalkylenglykol, einen C_{2-5} -Alkyldi- oder Teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiols mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen enthalten und/oder ein pflanzliches Öl oder dessen hydriertes oder hydrolysiertes Produkt enthalten.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Zubereitungen weitere bekannte, übliche und pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe (d) wie sie auf dem Gebiet der Herstellung von oralen Zubereitungsformen bekannt sind, enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten in Gewichtsanteilen pro Gewichtsteil Wirkstoff 1 bis 50 Gewichtsteile von (b) bzw. 0,5 bis 20 Gewichtsteile von (c), bevorzugt pro 1 Teil Wirkstoff 5 bis 10 Gewichtsteile (b) bzw. 1 bis 10 Gewichtsteile (c) und insbesondere pro 1 Gewichtsteil Wirkstoff 5 Gewichtsteile (b) bzw. 1 Gewichtsteil (c).

Bei der Komponente (b) handelt es sich geeigneterweise um C_3 bis C_5 Alkylentriol-, insbesondere Glycerin, -ether oder -ester. Dazu zählen auch z.B. Umesterungsprodukte der Alkylentriolester mit anderen Mono-, Di- oder Polyolen sowie jene Substanzen, die in der DE-OS 40 03 844 unter dem Abschnitt "Komponente C'" beschrieben sind. Besonders vorteilhaft sind gesättigte polyglykolisierte Glyceride, die einen HLB-Wert von mindestens 10 aufweisen. Vorzugsweise werden die unter der Markenbezeichnung Gelucire (die Bezeichnung Gelucire ist ein Warenzeichen der Fa. Gattefossé bekannten gesättigten polyglykolisierten Glyceride verwendet und insbesondere die Gelucire^R 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 und beliebige Mischungen davon, wobei der HLB-Wert der verwendeten Trägerkomponente mindestens 10 ist.

Die fakultative Komponente (c) umfaßt z.B. Diether oder Teilether von niedermolekularen (C_{2-12}) Mono- oder Polyoxyalkandiolen wie sie in der DE-OS 39 30 928 im Abschnitt betreffend die Komponente 1.1. beschrieben sind. Die fakultative Komponente (c) umfaßt weiterhin C_{3-5} -Alkylenpolyole, C_{2-4} -Alkylenglykole, Poly-(C_{2-4} -alkylen)-glykole, und pflanzliche Öle sowie deren Hydrierungs- und/oder Hydrolyseprodukte, wie z. B. Ricinusöl, Olivenöl, Palmöl, Kokosöl, Maisöl, Sesamöl. Die Komponente (c) kann als Einzelsubstanz

oder in beliebigen Mischungen enthalten sein. Bevorzugte Beispiele für die Komponente (c) sind Glycerin, Propylenglykol und Polyalkylenglykole mit einem Molekulargewicht bis insbesondere 600, Transcutol und Ricinusöl und dessen hydrierte und hydrolysierte Produkte.

Bei den weiteren verwendbaren Zusatzstoffen handelt es sich um auf dem Gebiet der oralen Darreichungsformen übliche pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe. Beispiele dafür sind die Freisetzung steuernde Stoffe, Verdickungsmittel, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Geschmacksstoffe, Bindemittel, Gleitmittel und dergleichen. Der Anteil dieser Zusatzstoffe kann bis 50% der Gesamtzusammensetzung ausmachen, beträgt jedoch bevorzugt nicht mehr als 25 und insbesondere nicht mehr als 10% der Gesamtzusammensetzung.

Zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Zubereitungen sind alle bekannten natürlichen und synthetischen Cyclosporine einschließlich ihre Analoge und Derivate geeignet. Beispiele für derartige Cyclosporine finden sich z. B. in der DE-OS 40 03 844 und DE-OS 40 05 190. Bevorzugt wird Cyclosporin A verwendet.

Zu den oralen Darreichungsformen zählen beispielsweise Flüssigkeiten, Granulate und feste Formen wie Tabletten und Kapseln, die nach den dem Fachmann bekannten und üblichen Verfahren hergestellt werden können.

Die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen liegen üblicherweise als Einheitsdosisform vor und enthalten etwa 20 bis 200 mg, bevorzugt 50 oder 100 mg Wirkstoff, pro Einheitsdosis.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.

- 5 -

Beispiele

| 1. | <u>Bestandteile</u> | <u>Anteil (mg)</u> |
|----|---------------------|--------------------|
| | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 53/10 | 300,0 |
| | Gesamt | 350,0 |
| 2. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 44/14 | 250,0 |
| | Propylenglykol | 50,0 |
| | Gesamt | 350,0 |
| 3. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 50/13 | 250,0 |
| | Transcutol | 75,0 |
| | Gesamt | 375,0 |
| 4. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 44/14 | 250,0 |
| | Gesamt | 300,0 |
| 5. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 50/13 | 250,0 |
| | Propylenglykol | 50,0 |
| | Gesamt | 350,0 |

| | | |
|----|----------------------|--------------|
| 6. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 35/10 | 250,0 |
| | Propylenglykol | 25,0 |
| | | <hr/> |
| | Gesamt | 325,0 |
| 7. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 53/10, 42/12 | 275,0 |
| | Transcutol | 50,0 |
| | | <hr/> |
| | Gesamt | 375,0 |
| 8. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 42/12 | 300,0 |
| | Glycerin | 25,0 |
| | | <hr/> |
| | Gesamt | 375,0 |
| 9. | Cyclosporin A | 50,0 |
| | Gelucir 50/13 | 250,0 |
| | Ricinusöl | 75,0 |
| | | <hr/> |
| | Gesamt | 375,0 |

Herstellung: Die Zusammensetzungen der Beispiele 1 bis 9 werden dadurch hergestellt, daß die Komponente (b) unter Erwärmen, bevorzugt auf mindestens 60°C, geschmolzen und darin unter Rühren der Wirkstoff (a) gelöst wird. Gegebenenfalls wird der Schmelze die fakultative Komponente (c) zugesetzt.

Die erhaltenen Zubereitungen werden anschließend beispielsweise in flüssiger Form in Hartgelatinekapselformen gewünschter Größe in den gewünschten Konzentrationen abgefüllt. Die

Zusammensetzungen können auch in bekannter Weise zu Tabletten weiterverarbeitet werden. Dazu werden die Schmelzen wie oben beschrieben hergestellt. Die flüssigen Schmelzen werden ausgegossen und nach dem Erstarren mit einer Siebmaschine zerkleinert. Die so hergestellten Granulate werden mit den üblichen Hilfsstoffen wie Gleit- und Schmiermitteln, Sprengmitteln, Füllstoffen, Geschmackskorrigenzen usw. vermischt. Die fertigen Mischungen werden zu Tabletten mit dem gewünschten Gehalt an Cyclosporin verpreßt. Die Tabletten können ebenfalls mit einer Schutzhülle überzogen werden.

Bioverfügbarkeit:

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen am Hund.

Für die BV-Untersuchungen wurde eine Gruppe von sechs Beagle-Hunden eingesetzt. Die Applikation der Prüfpräparate erfolgte oral mittels Schlundsonde am nüchternen Tier. Den Tieren wird zu definierten Zeitpunkten Blut aus der Vena saphena entnommen und in entsprechenden Kunststoffröhrchen mit EDTA-Zusatz gesammelt. Die Blutproben werden bis zur Bestimmung bei -18°C gelagert. Die Bestimmung des Cyclosporins erfolgt im Vollblut mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA).

Die Flächen unter den Kurven (AUC), bei denen die Blutarzneistoffkonzentration gegen die Zeit aufgetragen wird, wurden nach der Trapezregel berechnet. Die durchschnittlichen AUC-Werte von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind in der folgenden Tabelle im Vergleich zu den im Handel befindlichen Präparaten Cyclosporin Trinklösung und Cyclosporin Kapseln (Sandimmun[®]), die in gleicher Weise, bei gleicher Dosierung mit den gleichen Hunden ermittelt wurden, dargestellt.

| <u>Beispiele</u> | <u>AUC (0-12 h) ng/ml</u> |
|------------------|---------------------------|
| Beispiel 2 | 9035 ± 2134 |
| Beispiel 3 | 7859 ± 1512 |
| Beispiel 4 | 7552 ± 1194 |
| Beispiel 5 | 8228 ± 857 |

| | |
|-------------------------|-----------------|
| Cyclosporin Trinklösung | 7980 \pm 1320 |
| Cyclosporin Kapseln | 8098 \pm 1504 |

Wie die vorstehenden Versuche zur Bioverfügbarkeit zeigen, ist es mit den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen möglich den Wirkstoff Cyclosporin in einer solchen Form oral zur Verfügung zu stellen, daß dessen Bioverfügbarkeit mindestens den bislang bekannten Zubereitungen entspricht.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung enthaltend
 - (a) ein Cyclosporin als Wirkstoff und
 - (b) einen Alkylenpolyether oder -ester entweder allein oder in jeder beliebigen Mischung als Trägerstoff, wobei der HLB-Wert der eingesetzten Komponente (b) mindestens 10 ist.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, weiterhin enthaltend (c) ein Alkylenpolyol, ein Alkylenglykol, ein Polyalkylenglykol, einen Alkyldi- oder Teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiol und/oder ein pflanzliches Öl oder dessen hydriertes oder hydrolysiertes Produkt entweder alleine oder in beliebigen Mischungen.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2 in der die jeweiligen Komponenten (a), (b) bzw. (c) in folgenden Gewichtsverhältnissen vorhanden sind: 1 : 1 - 50 : 0,5 - 20, bevorzugt 1 : 5 - 10 : 1 - 10, insbesondere 1 : 5 : 1.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in der die Komponente (b) aus gesättigten polyglykolisierten Glyceriden ausgewählt ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach dem vorhergehenden Anspruch 4, in der die Komponente (b) aus den Geluciren Gelucir^R 35/10, 44/14, 42/12, 50/13, 53/10 und beliebigen Mischungen davon ausgewählt ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 2, in der die zusätzliche Komponente (c) aus Glycerin, Propylenglykol, PEG mit MG bis etwa 600, Transcutol und Ricinusöl ausgewählt ist.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer Hartgelatine kapseln oder in Form einer Tablette.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkonzentration 20 bis 200 mg, bevorzugt 50 oder 100 mg pro Dosisseinheit beträgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/01228A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K37/02 A61K47/14 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | 'Rote Liste 1992', BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE E.V., FRANKFURT DE | 1-4,6-8 |
| Y | "Sandimmun kapseln" see page 50078 ---- | 5 |
| X | CH,A,641 356 (SANDOZ AG) 29 February 1984 see page 4, left column, line 63 - right column, line 6 see page 5, right column; example 1 ---- | 1-4,7,8 |
| X | EP,A,0 365 044 (SANDOZ AG) 25 April 1990 see page 8; example 2 ---- | 1-4 |
| Y | FR,A,2 642 650 (SANDOZ AG) 10 August 1990 cited in the application see page 1, line 1 - line 3 see page 18, line 27 - page 20, line 6 ----- | 5 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 1994

Date of mailing of the international search report

16.08.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentsaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. nat. Application No

PCT/EP 94/01228

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| CH-A-641356 | 29-02-84 | NONE | |
| EP-A-0365044 | 25-04-90 | AU-B- 581010 AU-A- 4563185 DE-A- 3526545 EP-A, B 0170623 JP-A- 61043120 | 09-02-89 06-02-86 13-02-86 05-02-86 01-03-86 |
| FR-A-2642650 | 10-08-90 | AU-B- 630413 AU-A- 4925290 BE-A- 1003009 CA-A- 2009533 CH-A- 679277 DE-A- 4003844 GB-A, B 2230440 JP-A- 2235817 LU-A- 87675 NL-A- 9000299 SE-A- 9000441 | 29-10-92 16-08-90 22-10-91 09-08-90 31-01-92 16-08-90 24-10-90 18-09-90 08-10-91 03-09-90 08-08-91 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01228

| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 5 A61K37/02 A61K47/14 A61K9/20 A61K9/48 | | |
|---|--|--|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 5 A61K | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | 'Rote Liste 1992', BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE E.V., FRANKFURT DE | 1-4, 6-8 |
| Y | "Sandimmun kapseln" siehe Seite 50078 | 5 |
| X | CH,A,641 356 (SANDOZ AG) 29. Februar 1984 siehe Seite 4, linke Spalte, Zeile 63 - rechte Spalte, Zeile 6 siehe Seite 5, rechte Spalte; Beispiel 1 | 1-4, 7, 8 |
| X | EP,A,0 365 044 (SANDOZ AG) 25. April 1990 siehe Seite 8; Beispiel 2 | 1-4 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabeliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 3. August 1994 | | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 3. Aug 94 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Ventura Amat, A |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | FR,A,2 642 650 (SANDOZ AG) 10. August 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 3 siehe Seite 18, Zeile 27 - Seite 20, Zeile 6 ----- | 5 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01228

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| CH-A-641356 | 29-02-84 | KEINE | |
| EP-A-0365044 | 25-04-90 | AU-B- 581010 | 09-02-89 |
| | | AU-A- 4563185 | 06-02-86 |
| | | DE-A- 3526545 | 13-02-86 |
| | | EP-A, B 0170623 | 05-02-86 |
| | | JP-A- 61043120 | 01-03-86 |
| FR-A-2642650 | 10-08-90 | AU-B- 630413 | 29-10-92 |
| | | AU-A- 4925290 | 16-08-90 |
| | | BE-A- 1003009 | 22-10-91 |
| | | CA-A- 2009533 | 09-08-90 |
| | | CH-A- 679277 | 31-01-92 |
| | | DE-A- 4003844 | 16-08-90 |
| | | GB-A, B 2230440 | 24-10-90 |
| | | JP-A- 2235817 | 18-09-90 |
| | | LU-A- 87675 | 08-10-91 |
| | | NL-A- 9000299 | 03-09-90 |
| | | SE-A- 9000441 | 08-08-91 |